

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Pemetrexed Stada przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak płuca jest jedną z najczęstszych chorób nowotworowych u mężczyzn i kobiet w Europie. Wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: drobnokomórkowy rak płuca (small cell lung cancer- SCLC) i niedrobnokomórkowy rak płuca (non –small cell lung cancer- NSCLC). Większość przypadków raka płuca stanowią NSCLC. Istnieje szereg różnych nowotworów z grupy NSCLC, jednak ich leczenie i rokowanie są podobne.

Nowotwory płuca są na ogół rakami, czyli nowotworami skóry lub tkanek wyściełających lub pokrywających organy wewnętrzne. Ponieważ różne rodzaje komórek skóry i tkanek rozwijają się w różne rodzaje raka, istnieje szereg jego podtypów: gruczolakorak, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy i rak przejściowokomórkowy.

Prawie połowę wszystkich raków płuca stanowią gruczolakoraki (ich punktem wyjścia są komórki gruczołowe, które produkują płyny, aby utrzymać wilgotność tkanek). Większość tych przypadków wiąże się z paleniem tytoniu, jednak jest to również najczęstszy rodzaj raka płuca u osób, które nigdy nie paliły. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn i istnieje większe prawdopodobieństwo jego rozwoju u osób w młodszym wieku niż w przypadku innych rodzajów raka płuca. Gruczolakoraki rosną na ogół wolniej niż inne rodzaje raka płuca i istnieje większe prawdopodobieństwo ich wcześniejszego wykrycia.

Około 9% przypadków raka płuca stanowią raki wielkokomórkowe (charakteryzujące się tym, że komórki nowotworowe są większe od prawidłowych komórek). Te nowotwory rosną i rozsiewają się szybko, co może utrudniać ich leczenie.

Rak płaskonabłonkowy (wywodzi się z płaskich komórek pokrywających powierzchnię, występujących w takich obszarach, jak skóra lub błona wyściełająca gardło lub przełyk) stanowi około 30% przypadków raka płuca. Występuje częściej u mężczyzn niż kobiet i wykazuje ściślejszy związek z paleniem papierosów niż inne rodzaje raka płuca. Produkt leczniczy Pemetrexed Stada jest wskazany do stosowania w leczeniu NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Leczenie NSCLC polega zazwyczaj na połączeniu chirurgii z różnymi rodzajami chemioterapii i z radioterapią.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest agresywnym nowotworem wywodzącym się z komórek mezotelium - (warstwy ochronnej wyściełającej wiele narządów wewnętrznych) i rozwijającym się w opłucnej (błonie wyściełającej płuca i ścianę klatki piersiowej); za jego główną przyczynę uważa się narażenie na kontakt z azbestem. Międzybłoniak może występować u osób obu płci w dowolnym wieku, jednak częściej spotyka się go u mężczyzn niż u kobiet i ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Objawy pojawiają się zwykle kilkadziesiąt lat po narażeniu na azbest i obejmują duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej. Międzybłoniak ciągle jeszcze występuje względnie rzadko, chociaż w okresie ostatnich 20 lat liczba zachorowań na ten nowotwór uległa zwiększeniu. Najmniejszą zachorowalność obserwuje się w Tunezji i Maroku, a największą w Wielkiej Brytanii, Australii i Belgii. W uprzemysłowionych krajach Zachodu wskaźnik zachorowalności waha się od 7 do 40 na milion osób, w zależności od wielkości narażenia na azbest w okresie ostatnich kilkudziesięciu lat. Chociaż rokowanie nie jest korzystne, chemioterapia okazała się skuteczniejsza niż zabiegi chirurgiczne z późniejszą radioterapią, przy czym pemetrexed z cisplatyną jest skojarzeniem lekowym budzącym największe nadzieje.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pemetrexed STADA jest lekiem stosowanym w leczeniu pewnych nowotworów złośliwych.

Produkt leczniczy Pemetrexed STADA w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną, jest stosowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca, u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii.

Produkt leczniczy Pemetrexed STADA w skojarzeniu z cisplatyną jest również stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca typu NSCLC w stadium zaawansowanym.

Produkt leczniczy Pemetrexed STADA może być przepisany pacjentom z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub ich stan w dużej mierze pozostaje bez zmian po zastosowaniu chemioterapii początkowej.

Produkt leczniczy Pemetrexed STADA stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia początkowego innymi chemioterapeutykami.

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Pemetrexed STADA w każdym ze wskazań do jego stosowania wykazano w badaniach wymienionych poniżej.

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed STADA w leczeniu międzybłoniaka (rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca): W badaniu klinicznym EMPHACIS oceniano skuteczność kliniczną pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu z cisplatyną w monoterapii u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii. Pacjenci zostali przydzieleni w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pemetreksed w połączeniu z cisplatyną (226 pacjentów) lub do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii (222 pacjentów). Badanie zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach i uczestniczący w nim pacjenci nie wiedzieli, czy otrzymują pemetreksed z cisplatyną, czy cisplatynę w monoterapii. U pacjentów leczonych pemetrekselem z cisplatyną stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia o około 2,8 miesiąca w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą tylko cisplatynę, a także wskaźnik odpowiedzi na leczenie większy o około 25%.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie pemetrekselem. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m² pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1% (tj. ok. 14 na 100 pacjentów zareagowało na leczenie pemetrekselem w monoterapii).

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed STADA w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) (postaci raka płuca):

W leczeniu pierwszego rzutu: W badaniu klinicznym oceniano skuteczność stosowania pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną (862 pacjentów) w porównaniu z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (863 pacjentów) w ramach leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC. Połączenie pemetreksedu z cisplatyną wykazywało podobną skuteczność kliniczną jak połączenie gemcytabiny z cisplatyną pod względem wpływu na przeżycie całkowite, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Czas przeżycia bez progresji choroby i ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznych były podobne w grupie otrzymującej połączenie pemetreksedu z cisplatyną i w grupie otrzymującej skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną.

W leczeniu drugiego rzutu: W badaniu klinicznym oceniano skuteczność stosowania pemetreksedu (283 pacjentów) w porównaniu z docetakselem (288 pacjentów) w ramach leczenia drugiego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC. Wcześniejsza chemioterapia nie obejmowała pemetreksedu. Czas przeżycia pacjentów leczonych pemetrekselem wynosił około 8,3 miesiąca, a pacjentów leczonych docetakselem – 7,9 miesiąca. Wyniki te nie wykazywały jednak istotności statystycznej.

Ograniczone dane z innego badania klinicznego wskazują na to, że skuteczność (przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby) leczenia pemetreksedem jest podobna u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (41 pacjentów) i nieotrzymujących tego leku w przeszłości (540 pacjentów).

W leczeniu podtrzymującym: W badaniu klinicznym JMEN porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (441 pacjentów) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (222 pacjentów) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC (u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem). U pacjentów stosowano leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Obserwowano istotną statystycznie poprawę przeżycia bez progresji choroby w grupie leczonej pemetreksedem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 13,4 miesiąca w grupie pemetreksedu i 10,6 miesiąca w grupie placebo.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

W odniesieniu do zatwierdzonych wskazań terapeutycznych korzyści z leczenia wykazano w wystarczającym stopniu.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieprzestrzeganie schematów dawkowania kwasu foliowego i witaminy B12, objawiające się głównie toksycznością ze strony krwi i przewodu pokarmowego (Nieprzestrzeganie schematów dawkowania kwasu foliowego i witaminy B12, objawiające się głównie toksycznością hematologiczną i żołądkowo-jelitową)	U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B ₁₂ przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania związanych z krwią i niezwiązanych z krwią działań niepożądanych, takich jak neutropenia (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, rodzaju krwinek białych), gorączka neutropeniczna (neutropenia z gorączką), zakażenie z neutropenią i objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności/wymioty). W związku z tym wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Pemetrexed STADA powinni stosować kwas foliowy i witaminę B ₁₂ w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.	Lekarz przepisze kwas foliowy lub preparat multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (w dawce 350 – 1000 mikrogramów) do codziennego stosowania. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Pemetrexed STADA należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować w trakcie całego okresu leczenia i przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pemetrexed STADA. Kwas foliowy należy przyjmować ściśle zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Pemetrexed STADA pacjent otrzyma również

		domięśniowy zastrzyk witaminy B ₁₂ ; kolejne zastrzyki będą powtarzane co trzy cykle. Następne zastrzyki witaminy B ₁₂ będą na ogół podawane w tym samym dniu, co Pemetrexed STADA.
Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony nerek (Ciężkie incydenty nerkowe)	Po podawaniu pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi zgłaszano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony nerek, w tym ostrej niewydolności nerek (gdy nerki nagle tracą zdolność do odfiltrowania produktów przemiany materii z krwi). U wielu z pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia, stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie (wysokie ciśnienie tętnicze) lub cukrzycę.	Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy powiadomić lekarza: <ul style="list-style-type: none"> • Wydalanie mniejszej niż zwykle ilości moczu • Obrzęk nóg, w kostkach lub stóp • Senność • Dusznosc • Uczucie zmęczenia • Splątanie • Nudności • Ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej
Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit)	U mniej niż 1 na 10 osób mogą wystąpić: biegunka, wymioty, ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej, nudności, zanik łaknienia lub zaparcia. Po podawaniu pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną obserwowano ciężkie odwodnienie.	Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Pacjenci leczeni równocześnie produktem leczniczym Pemetrexed STADA i cisplatyną otrzymają odpowiednie leki przeciwwymiotne (przeciwko nudnościom/wymiotom) i odpowiednie nawodnienie przed i/lub po leczeniu. Wszelkie przepisane leki należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

		Pacjent musi się natychmiast skontaktować z lekarzem, jeśli wystąpią u niego ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej (bardzo często).
<p>Ciężka choroba powodująca bliznowacenie tkanki płuc, które może być spowodowane przez radioterapię</p> <p>(Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych (w tym popromienne zapalenie pęcherzyków płucnych))</p>	<p>W badaniach klinicznych nieczęsto obserwowano przypadki śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych (ciężkiej choroby powodującej bliznowacenie tkanki płuc) z niewydolnością oddechową, niekiedy prowadzącą do zgonu, u pacjentów leczonych pemetreksedem.</p> <p>U pacjentów poddawanych radioterapii opisywano przypadki popromiennego zapalenia pęcherzyków płucnych (choroby płuc powodowanej przez radioterapię) przed stosowaniem później leczeniem pemetreksedem, w trakcie takiego leczenia lub po jego zakończeniu.</p>	<p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.</p> <p>W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy powiadomić lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uczucie braku tchu w spoczynku lub nasilane przez wysiłek fizyczny • Suchy kaszel
<p>Ostra reakcja zapalna we wcześniej napromieniowanych obszarach, wywołana po podaniu leków w ramach chemioterapii</p> <p>(Nawrót objawów popromiennych)</p>	<p>Obserwowano rzadkie przypadki (do 1 na 1000 pacjentów) nawrotu objawów popromiennych (ostrej reakcji zapalnej we wcześniej napromieniowanych obszarach, wywołanej po podaniu leków w ramach chemioterapii) u pacjentów poddawanych radioterapii tygodnie lub lata przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem.</p>	<p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.</p> <p>W przypadku wystąpienia następujących zmian skórnych należy powiadomić lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaczerwienienie • Bolesność dotykowa • Obrzęk • Sącące owrzodzenia • Złuszczenie skóry • Przebarwienia po wygojeniu zmian skórnych

<p>Uogólniony stan zapalny spowodowany przez zakażenie</p> <p>(Posocznica)</p>	<p>W trakcie badań klinicznych oceniających pemetreksed często (u maksymalnie 1 na 10 pacjentów) opisywano przypadki posocznicy (zapalenia całego organizmu spowodowanego przez zakażenie), niekiedy prowadzące do zgonu.</p>	<p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.</p> <p>W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka powyżej 38,5°C • Przyspieszenie częstości rytmu serca (tętna) • Istotnie zwiększona ilość wydalanego moczu • Trudności z oddychaniem • Bóle brzucha
<p>Pęcherzowe zmiany skorne (choroby powodujące powstawanie pęcherzy na skórze)</p> <p>(Skórne reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)).</p>	<p>U maksymalnie 1 na 1 000 pacjentów mogą wystąpić zmiany pęcherzowe (choroby powodujące powstawanie pęcherzy na skórze), w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.</p>	<p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce dołączonej do opakowania, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.</p> <p>Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie pojawienia się pęcherzy na skórze, w jamie ustnej lub na narządach płciowych. Może to być objaw ciężkiego stanu chorobowego.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
<p>Incydenty sercowo-naczyniowe</p>	<p>Niezbyt często w trakcie badań klinicznych oceniających pemetreksed, zazwyczaj wtedy, gdy był on podawany w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, obserwowano ciężkie incydenty sercowo-naczyniowe, w tym zawał (atak) serca i incydenty naczyniowo-mózgowe (dotyczące naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg). U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.</p>

Choroby naczyń obwodowych	U pacjentów leczonych produktem leczniczym Pemetrexed STADA może istnieć zwiększone ryzyko rozwoju chorób naczyń obwodowych (chorób naczyń krwionośnych znajdujących się poza sercem i mózgiem).
Utrata słuchu/niedosłuch	U pacjentów leczonych produktem leczniczym Pemetrexed STADA może istnieć zwiększone ryzyko utraty słuchu/rozwoju niedosłuchu (częściowej utraty słuchu).

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ciąża	Brak jest wystarczających doświadczeń klinicznych. Kobiety, które są w ciąży lub planują zajście w ciążę, muszą poinformować o tym lekarza. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Pemetrexed STADA w okresie ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Pemetrexed STADA podczas ciąży. W okresie stosowania produktu leczniczego Pemetrexed STADA kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
Karmienie piersią	Brak jest wystarczających doświadczeń klinicznych. Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza. Na okres stosowania produktu leczniczego Pemetrexed STADA należy zaprzestać karmienia piersią.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

W odniesieniu do każdego leku opracowano charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona potocznym językiem jest przekazywana w postaci ulotki dołączonej do opakowania (*package leaflet*, PL). Działania opisane w tych dokumentach są nazywane rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

W przypadku tego leku nie są stosowane dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę informacyjną dotyczące produktu leczniczego Pemetrexed STADA można znaleźć na poświęconej mu stronie internetowej EPAR.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie nakazano przeprowadzenia i nie jest planowane przeprowadzenie badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.